

UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN HEMODINÁMICA MATERNA EN LA
PREECLAMPSIA. REVISIÓN NARRATIVA

LUIS FERNANDO CASTAÑO VALENCIA

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO
PEREIRA
2021

UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN HEMODINÁMICA MATERNA EN LA
PREECLAMPSIA. REVISIÓN NARRATIVA

LUIS FERNANDO CASTAÑO VALENCIA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Asesora
Sandra Ximena Olaya Garay, MD
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Profesora del Programa de Medicina

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAS DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO
PEREIRA
2021

NOTA DE ACEPTACIÓN

FIRMA DIRECTOR

FIRMA JURADO

FIRMA JURADO

Pereira, marzo de 2021

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sandra Ximena Olaya por su guía, disposición y entusiasmo en la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	7
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	11
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. OBJETIVOS	16
3.1. OBJETIVO GENERAL	16
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. METODOLOGÍA	17
5. UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN HEMODINÁMICA MATERNA EN LA PREECLAMPSIA. REVISIÓN NARRATIVA	19
5.1 INTRODUCCIÓN	19
5.2 MANEJO ANTIHIPERTENSIVO PERSONALIZADO DE LA PREECLAMPSIA	20
5.3 TAMIZAJE PARA PREECLAMPSIA	21
5.4 PREECLAMPSIA Y BAJO PESO FETAL	21
5.5 PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO TEMPRANO	21
5.6 PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA AL TÉRMINO	22
5.7 PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN HIPERTENSIÓN GESTACIONAL E HIPERTENSIÓN CRÓNICA	22
5.8 PREDICCIÓN DE PROGRESIÓN DE PREECLAMPSIA A FORMAS SEVERAS	23
5.9 MONITORÍA HEMODINÁMICA MATERNA	23

5.10 CONCLUSIONES	25
5.11 ABREVIATURAS	25
6. BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es un complejo y heterogéneo desorden médico, responsable de una alta carga de morbilidad y mortalidad, materna y neonatal, en el mundo, que representa altos costos para los sistemas de salud. La hipertensión arterial materna se utiliza como el criterio para el diagnóstico, la clasificación y la orientación terapéutica de los trastornos hipertensivos del embarazo. Se han demostrado distintos perfiles hemodinámicos en la preeclampsia de inicio temprano y tardío, aún en etapas tempranas del embarazo y antes del inicio de la hipertensión clínica. Reconocer la adaptación disfuncional cardiovascular al embarazo, mediante la evaluación hemodinámica materna sistemática, podría ser una herramienta diagnóstica, de predicción y de orientación del manejo. Es así como, el aumento en la resistencia vascular sistémica se ha identificado como el mejor predictor independiente de complicaciones maternas y fetales; el tratamiento guiado por monitorización hemodinámica reduce la tasa de hipertensión severa antenatal y permite identificar aquellos embarazos con una mayor tasa de restricción del crecimiento intrauterino. Las investigaciones siguen centrándose en el entendimiento de la fisiopatología de la preeclampsia, pero para la práctica clínica se necesitan métodos tanto para predecirla como para manejarla. Actualmente, la evaluación hemodinámica materna, no es el estándar de cuidado en las unidades de cuidado crítico obstétrico. Con el objetivo de describir la utilidad de la evaluación hemodinámica materna en la gestante con preeclampsia, este trabajo hace una revisión actualizada de la literatura, y aporta un marco conceptual, para líneas de investigación clínica sobre las relaciones entre las características hemodinámicas de la preeclampsia, con sus fases de detección, tratamiento y predicción de desenlaces maternos y fetales.

Métodos: Se realizó una búsqueda, clasificación y análisis crítico de los artículos publicados en inglés en las bases de datos OvidSP, PubMed, ScienceDirect, Scopus y en la base de datos del autor, hasta el mes de diciembre de 2020, con los descriptores MeSH: "Pregnancy", "Hemodynamics", "preeclampsia", "pre-Eclampsia", "Cardiovascular System", "Cardiac Output", "Vascular Resistance", "Hypertension, Pregnancy-Induced", "Hemodynamic Monitoring". Se diseñó la estructura de una revisión narrativa con los apartados: Introducción y clasificación de la preeclampsia, monitoría hemodinámica materna, monitoría hemodinámica en el manejo antihipertensivo, monitoría hemodinámica para tamizaje de preeclampsia, monitoría hemodinámica para predicción de preeclampsia durante el embarazo y perfil hemodinámico de la preeclampsia con bajo peso fetal.

Resultados: Artículo de revisión narrativa para publicación en una revista nacional o internacional indexada, sobre la utilidad de la monitorización hemodinámica como herramienta de evaluación en la preeclampsia y, por extensión, en los trastornos hipertensivos del embarazo. Elaboración de un marco conceptual para líneas de investigación aplicables, desde el nivel de atención primaria hasta el cuidado, vigilancia y tratamiento en las unidades de cuidado intensivo y cuidado crítico

obstétrico, de los trastornos hipertensivos del embarazo complicados con preeclampsia.

Conclusiones: La preeclampsia es un desorden hipertensivo del embarazo con cambios cardiovasculares dinámicos y complejos que requieren la medición de estos; en donde la evaluación hemodinámica tiene evidencia de su utilidad en la clasificación, el pronóstico y como herramienta para administrar el tratamiento antihipertensivo, integrada a modelos de predicción y a protocolos de manejo clínico. Incluir la evaluación hemodinámica de la gestante con trastorno hipertensivo, de manera habitual en la práctica clínica, facilitará realizar un enfoque integral personalizado; aportará a un mayor conocimiento de su fisiopatología; y permitirá hacer parte del desarrollo y la transformación de los sistemas de monitoría hemodinámica.

Palabras clave: Hemodinamia materna, preeclampsia, monitorización hemodinámica no invasiva, resistencia vascular periférica, gasto cardíaco, perfil cardiovascular materno.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a complex and heterogeneous medical disorder, responsible for a high burden of morbidity and mortality, maternal and neonatal, which represents high costs to health systems. Maternal high blood pressure is used as the criterion for the diagnosis, classification and therapeutic orientation of hypertensive pregnancy disorders. Different hemodynamic profiles have been demonstrated in early and late onset preeclampsia, even early in pregnancy and before the onset of clinical hypertension. Recognizing cardiovascular dysfunctional adaptation to pregnancy, through systematic maternal hemodynamic evaluation, could be a diagnostic, prediction and management guidance tool. Thus, the increase in systemic vascular resistance has been identified as the best independent predictor of maternal and fetal complications; hemodynamic monitoring-guided treatment reduces the rate of severe antenatal hypertension and allows to identify those pregnancies with a higher rate of intrauterine growth restriction. Research continues to focus on understanding the physiopathology of preeclampsia, but clinical practice requires methods to both predict and manage it. Currently, maternal hemodynamic evaluation is not the standard of care in obstetric critical care units. In order to describe the usefulness of maternal hemodynamic evaluation in pregnant women with preeclampsia, this work makes an up-to-date review of the literature, and provides a conceptual framework, for clinical research lines on the relationships between the hemodynamic characteristics of preeclampsia, with its phases of detection, treatment and prediction of maternal and fetal outcomes.

Methods: A critical search, classification and analysis of articles published in English was performed in the OvidSP databases, PubMed, ScienceDirect, Scopus and in the author's database, until December 2020, with the descriptors MeSH: "Pregnancy", "Hemodynamics", "preeclampsia", "pre-Eclampsia", "Cardiovascular System", "Cardiac Output", "Vascular Resistance", "Hypertension, Pregnancy-Induced", "Hemodynamic Monitoring". The structure of a narrative review was designed with the sections: Introduction and classification of preeclampsia, maternal hemodynamic monitoring, hemodynamic monitoring in antihypertensive management, hemodynamic monitoring for preeclampsia screening, hemodynamic monitoring for preeclampsia prediction during pregnancy, and hemodynamic profile of preeclampsia with low birth weight.

Results: Narrative review article for publication in a national or international indexed journal, on the usefulness of hemodynamic monitoring as an evaluation tool in preeclampsia and, by extension, on hypertensive pregnancy disorders. Development of a conceptual framework for applicable lines of research, from primary care level to care, surveillance and treatment in intensive care and obstetric critical care units, of complicated hypertensive pregnancy disorders with preeclampsia

Conclusions: Preeclampsia is a hypertensive pregnancy disorder with dynamic and complex cardiovascular changes that require pregnancy measurement; where hemodynamic evaluation has evidence of its usefulness in classification, prognosis and as a tool for administering antihypertensive treatment, integrated into prediction models and clinical management protocols. Including hemodynamic evaluation of pregnant people with hypertensive disorder, usually in clinical practice, will facilitate a personalized holistic approach; contribute to a greater understanding of his physiopathology; and will allow to be part of the development and transformation of hemodynamic monitoring systems.

Key words: maternal hemodynamics, pre-eclampsia, non-invasive monitoring, systemic vascular resistance, cardiac output, cardiovascular maternal profile.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno sistémico específico del embarazo que afecta al 2-8% de todos los embarazos y representa una población especialmente desafiante en las unidades de cuidado intensivo y cuidado crítico obstétrico. Las guías más recientes para el diagnóstico de preeclampsia requieren la presencia de hipertensión de inicio reciente después de las 20 semanas de gestación con evidencia de afectación sistémica. La preeclampsia, por definición, es un trastorno multisistémico, pero el trastorno principal afecta al sistema cardiovascular debido a los efectos profundos y generalizados que tiene la preeclampsia sobre el corazón, el sistema vascular y la función endotelial. La preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad maternas en todo el mundo, principalmente como consecuencia de eclampsia, accidente cerebrovascular, rotura hepática, insuficiencia renal y edema pulmonar. La mayoría de estas complicaciones se pueden controlar con un manejo eficaz de la presión arterial y, por lo tanto, se recomienda universalmente la prevención de la hipertensión arterial severa.

La preeclampsia se clasifica comúnmente en dos fenotipos clínicamente distintos según el momento de inicio en la gestación y la gravedad de la afectación cardiovascular. Las recomendaciones actuales para el manejo antihipertensivo no diferencian la terapia basada en las características hemodinámicas maternas, más allá de la sola cifra de presión arterial.

En general, se acepta que el trastorno hipertensivo del embarazo no complicado suele tener un curso benigno. Sin embargo, la transformación en preeclampsia aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad tanto para la madre como para el feto. El enfoque tradicional se ha centrado en identificar a las mujeres hipertensas con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y complicaciones relacionadas, ya sea por los antecedentes obstétricos, y características clínicas maternas, o por la presencia de una afección médica subyacente, como una enfermedad renal. El tamizaje generalmente comienza en el nivel de atención primaria y aquellas con un mayor riesgo son derivadas para una evaluación más especializada.

El papel de la evaluación hemodinámica central en los trastornos hipertensivos del embarazo se ha investigado y descrito previamente y se han demostrado diferencias entre los embarazos normales y los complicados por trastornos hipertensivos del embarazo. El desafío es descubrir cuál es el perfil hemodinámico de la fase preclínica de la preeclampsia. En la predicción de la preeclampsia usando parámetros hemodinámicos, el aumento en la resistencia vascular sistémica se ha identificado como el mejor predictor independiente de complicaciones maternas y fetales.

Desde una perspectiva de la función cardiovascular, la naturaleza heterogénea de los trastornos hipertensivos del embarazo, y en particular de la preeclampsia, exige la necesidad de abordarla, cuando ya está establecida, de una forma individual.

Para sintetizar de una manera comprensiva y concisa las relaciones entre las características hemodinámicas de la preeclampsia, con las fases de detección, tratamiento y predicción de desenlaces maternos y fetales, este trabajo hace una revisión actualizada de la literatura para describir la utilidad de la evaluación hemodinámica materna en cada una de ellas. De esta manera se pretende aportar un marco conceptual, desde la perspectiva del conocimiento de la función cardiovascular aplicada al cuidado intensivo, para identificar líneas de investigación aplicables, desde el nivel de atención primaria hasta el cuidado, vigilancia y tratamiento en las unidades de cuidado intensivo y cuidado crítico obstétrico, de los trastornos hipertensivos del embarazo complicados con preeclampsia.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad de la evaluación hemodinámica materna en las pacientes con preeclampsia?

2. JUSTIFICACIÓN

Entre los trastornos hipertensivos del embarazo, la preeclampsia representa una enorme carga de morbilidad y mortalidad, materna y neonatal, así como para los desenlaces cardiovasculares a largo plazo de las mujeres que sufrieron preeclampsia durante el embarazo. Existen estudios recientes sobre los altos costos, a corto plazo, de la atención de la preeclampsia y del recién nacido con alta morbilidad neonatal; y sobre la carga económica de la preeclampsia para los sistemas de salud, evidenciado por la asociación de la preeclampsia con el aumento en el riesgo cardiovascular en la quinta década de la vida femenina. Además, estudios recientes han demostrado que el tratamiento temprano de la hipertensión arterial severa disminuye el riesgo de eclampsia y de morbilidad materna grave; y que la historia de preeclampsia se asocia con un incremento del riesgo de calcificación coronaria tres décadas después de haberse presentado.

En los trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente en aquellas pacientes con sospecha de tener preeclampsia, en donde los desenlaces adversos maternos y fetales son comunes y la terapia antihipertensiva debe iniciarse oportunamente, los estudios diseñados para evaluar las diferencias en los desenlaces clínicos tendrían una aplicación más práctica.

La presión arterial materna se sigue utilizando, actualmente, como la herramienta para el diagnóstico, la clasificación y la orientación terapéutica de los trastornos hipertensivos del embarazo. La evaluación hemodinámica materna en adición a la medición estándar de la presión arterial, puede usarse como base para la elección del tratamiento antihipertensivo de las embarazadas con preeclampsia o en riesgo de desarrollarla. Luego de iniciar la terapia antihipertensiva, la monitoría hemodinámica es útil para observar la respuesta materna a la misma y detectar cambios desde el perfil hemodinámico inicial. Los estudios que evalúen la utilidad de la evaluación hemodinámica para guiar la terapia antihipertensiva, para predecir y diferenciar entre la preeclampsia de comienzo temprano y tardío, de tal manera que demuestren un impacto en los desenlaces maternos y fetales, serán de gran valor y utilidad clínica.

En el futuro, la evaluación integral de la gestante no será posible sin el conocimiento de la función cardiovascular materna antes del embarazo, durante el mismo y ante la aparición de hipertensión o signos de restricción del crecimiento fetal. Por esta razón, se debe fomentar la investigación clínica con el uso de técnicas y dispositivos de monitorización hemodinámica no invasivos accesibles a cualquier médico.

La evaluación cardiovascular en la gestante no es el estándar de cuidado en las unidades de cuidado crítico obstétrico, por ello la investigación en la preeclampsia sigue estando dirigida a aumentar el entendimiento en los aspectos fisiopatológicos, pero para la práctica clínica se requieren herramientas tanto para predecir su aparición y curso, como para manejarla.

Para avanzar en la investigación clínica de la función cardiovascular y la utilidad de su evaluación, en la gestante con preeclampsia, en nuestro medio, necesitamos elaborar marcos conceptuales y de referencia sobre los cuales identificar aquellas líneas de investigación que aquí se han sugerido.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la utilidad de la evaluación hemodinámica materna en la gestante con preeclampsia.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar una búsqueda actualizada de la literatura en las bases de datos de literatura médica sobre las características hemodinámicas de las gestantes con preeclampsia.

Describir el perfil hemodinámico de las gestantes con preeclampsia.

Identificar la relevancia de la monitoría hemodinámica en las etapas de detección, tratamiento y pronóstico de las gestantes con preeclampsia.

Describir los aspectos generales de la monitorización hemodinámica en la gestante.

Elaborar un artículo de revisión de carácter narrativo, para publicar en una revista médica indexada, según la guía para el autor de esta.

Reconocer líneas de investigación con base en la revisión como marco conceptual.

4. METODOLOGÍA

El presente trabajo es una investigación teórico-descriptiva y documental, del tipo revisión narrativa, sobre la utilidad de la monitorización hemodinámica como herramienta de evaluación en la preeclampsia y, por extensión, en los trastornos hipertensivos del embarazo. Se estableció como temática general la evaluación de las variables hemodinámicas centrales y periféricas en la preeclampsia.

Se realizó una búsqueda y revisión de los artículos publicados en inglés en las bases de datos OvidSP, PubMed, ScienceDirect, Scopus y en la base de datos del autor, hasta el mes de diciembre de 2020, con los descriptores MeSH: “Pregnancy”, “Hemodynamics”, “preeclampsia”, “pre-Eclampsia”, “Cardiovascular System”, “Cardiac Output”, “Vascular Resistance”, “Hypertension, Pregnancy-Induced”, “Hemodynamic Monitoring”, como criterios de búsqueda. Estos descriptores fueron combinados de diversas formas utilizando los operadores lógicos “AND” y “OR”, para ampliar los criterios de búsqueda. También se examinaron las bibliografías de los artículos pertinentes para identificar otros artículos relevantes

Se escogieron y revisaron, por título y resumen, artículos originales y comentarios a los mismos, artículos de revisión, consensos y guías de práctica clínica. Una vez realizada la búsqueda, en una primera fase, se agruparon los documentos en núcleos temáticos a saber: generalidades de preeclampsia, perfil hemodinámico de la preeclampsia, monitorización hemodinámica en gestantes normales y monitorización hemodinámica en preeclampsia.

En una segunda fase se seleccionaron 83 artículos que se analizaron y organizaron por fichas en la aplicación Microsoft OneNote en subtemas: Definición y generalidades de preeclampsia, relevancia de la evaluación hemodinámica en la preeclampsia, evaluación hemodinámica en el embarazo, monitorización hemodinámica en cuidado intensivo, evaluación hemodinámica en tratamiento de la preeclampsia, evaluación hemodinámica en predicción de preeclampsia.

En la tercera fase fueron seleccionados los artículos publicados dentro de los 5 años anteriores a esta fecha y aquellos que se consideraron relevantes para la revisión; y se diseñó la estructura del artículo de revisión narrativa con los siguientes apartados principales: Introducción y clasificación de la preeclampsia, monitoría hemodinámica materna, monitoría hemodinámica en el manejo antihipertensivo, monitoría hemodinámica para tamizaje de preeclampsia, monitoría hemodinámica para predicción de preeclampsia durante el embarazo, perfil hemodinámico de la preeclampsia con bajo peso fetal y conclusiones. Un total de 40 manuscritos fueron finalmente incluidos en la bibliografía.

En la cuarta fase se realizó la redacción del artículo de revisión, ajustada a los requerimientos y guías para los autores, de las revistas indexadas seleccionadas, que publican este tipo de artículos y con esta temática. A continuación, se

enumeran las posibles revistas para enviar el artículo a publicación, según el siguiente esquema:

Nombre de la revista

Factor de impacto y posición en el Scimago journal and country rank año 2019
Cantidad promedio de referencias por documento en la revista (Índice Ref/Doc)
Requerimientos para artículos de revisión narrativos o relacionados según las instrucciones para autores

American Journal of Obstetrics and Gynecology

Factor impacto SJR 2019: 3.251 Cuartil: Q1 Posición: 2/185
Ref/Doc (2019): 30.68
Texto principal con no más de 3.500 palabras. Sin límite para número de referencias. Resumen no estructurado con no más de 350 palabras.

Obstetrics and Gynecology

Factor impacto SJR 2019: 2.362 Cuartil: Q1 Posición: 6/185
Ref/Doc (2019): 14.57
Texto principal con no más de 3000 palabras. Sin límite para número de referencias. Resumen no estructurado de máximo 250 palabras

BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynecology

Factor impacto SJR 2019: 2.006 Cuartil: Q1 Posición: 9/185
Ref/Doc (2019): 16.54
Texto principal con no más de 3.500 palabras. Sin límite para número de referencias. Resumen no estructurado de máximo 100 palabras.

International Journal of Gynecology and Obstetrics

Factor impacto SJR 2019: 0.826 Cuartil: Q2 Posición: 56/185
Ref/Doc (2019): 22.07
Texto principal con no más de 3000-3500 palabras y no más de 40 referencias. Resumen no estructurado con no más de 200 palabras.

Pregnancy Hypertension

Factor impacto 2019: 0.844 Cuartil: Q2 Posición: 51/185
Ref/Doc (2019): 33.07
Texto principal con entre 2000 a 3000 palabras. Entre 30 a 50 referencias. Resumen no estructurado con no más de 250 palabras.

Revista Colombiana de Obstetrica y Ginecología

Factor impacto SJR 2019: 0.15 Cuartil: Q4 Posición: 142/185
Ref/Doc (2019): 20.75
Texto principal con máximo 4.400 palabras y máximo 40 referencias. Resumen máximo de 200 palabras. Para artículos de reflexión y artículo de educación.

5. UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN HEMODINÁMICA MATERNA EN LA PREECLAMPSIA. REVISIÓN NARRATIVA

5.1 INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un complejo desorden médico, enmarcado dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo, responsable de una alta carga de morbilidad y mortalidad, materna y fetal (1), (2). Se estima que afecta del 2-8% de los embarazos globalmente, y causa cerca del 26% de las muertes maternas en Latinoamérica y el Caribe, y el 16% en países desarrollados (3), (4). La preeclampsia incrementa los costos de la atención de la madre y el recién nacido al aumentar la probabilidad de eventos adversos en ambos (5), representando una carga económica significativa para los sistemas de salud. Las principales complicaciones de la preeclampsia como el edema pulmonar, la eclampsia y los accidentes cerebrovasculares, son afortunadamente raras, pero tienen secuelas maternas devastadoras (6).

La limitación de las definiciones actuales de los trastornos hipertensivos del embarazo es que, independiente del tipo de hipertensión, las mujeres con presiones arteriales sistólicas idénticas son consideradas iguales, cuando sus perfiles hemodinámicos (gasto cardíaco, volumen sistólico, frecuencia cardíaca, resistencia vascular sistémica y función arterial) pueden ser significativamente diferentes (7). El problema fundamental es que la hipertensión en sí misma es considerada como el problema más que la manifestación de una disfunción cardiovascular subyacente (7), (8).

La preeclampsia se ha clasificado, según el tiempo de presentación, en preeclampsia de inicio temprano, antes de las 34 semanas, y en preeclampsia de inicio tardío, después de las 34 semanas de gestación (8).

La preeclampsia de inicio temprano, parece estar mediada en forma predominante por disfunción placentaria. La preeclampsia de inicio tardío se relaciona más con factores constitucionales maternos asociados con el síndrome metabólico y anomalías en la función vascular (8). La preeclampsia de inicio temprano se origina en la inadecuada remodelación de las arterias espirales causando un desarrollo placentario anormal. Si el compromiso placentario es severo, la hipertensión materna no controlada conduce a daño de órgano blanco y restricción severa del crecimiento intrauterino, con parto pretérmino antes de las 34 semanas. La preeclampsia de inicio tardío se asocia menos frecuentemente con patología placentaria; más con una respuesta compensatoria a las demandas fetales que superan la capacidad de la placenta para mantener el crecimiento fetal; y con desenlaces maternos y fetales más favorables, con pesos al nacer normales o altos (8).

Se han demostrado distintos perfiles hemodinámicos en la preeclampsia de inicio temprano y tardío, aún en etapas tempranas del embarazo y antes del inicio de la hipertensión clínica (8). La preeclampsia de inicio temprano y asociada con restricción del crecimiento intrauterino está relacionada con bajo gasto cardíaco y alta resistencia vascular sistémica, con un perfil similar al observado en restricción del crecimiento fetal sin trastorno hipertensivo del embarazo. En la preeclampsia de inicio tardío, al término, los recién nacidos tienden a ser más grandes y está relacionada en forma predominante con gasto cardíaco alto, baja resistencia vascular sistémica y con aumento en el volumen intravascular (7)-(9).

Reconocer la adaptación disfuncional cardiovascular al embarazo podría ser una estrategia diagnóstica más poderosa, para entender los fenotipos placentarios primarios, que el momento de inicio del incremento en la presión arterial en los trastornos hipertensivos del embarazo (9). Las investigaciones siguen centrándose en el entendimiento de la fisiopatología de la preeclampsia, pero para la práctica clínica se necesitan métodos tanto para predecirla como para manejarla (10).

5.2. MANEJO ANTIHIPERTENSIVO PERSONALIZADO DE LA PREECLAMPSIA

En la actualidad, la evaluación cardiovascular no es el estándar de cuidado en las unidades de embarazos de alto riesgo, que se centra solamente en la medición de la presión arterial (11). La evaluación de la hemodinamia materna, en adición a la medición estándar de la presión arterial, puede usarse como base fisiológica para la elección del tratamiento antihipertensivo de las embarazadas con preeclampsia o con alto riesgo de desarrollarla (8). La evaluación guiada por hemodinamia puede estratificar a las pacientes que se presentan con preeclampsia, distinguir los diferentes trastornos hipertensivos y guiar la terapia antihipertensiva (8).

La monitorización hemodinámica no invasiva ofrece un aporte valioso a los métodos disponibles para la evaluación y el manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo, permitiendo incrementar el conocimiento individualizado de la función cardiovascular, iniciar y dirigir una terapia antihipertensiva personalizada(11). El concepto de la terapia personalizada, guiada por parámetros hemodinámicos, tiene el potencial de mejorar el control de la presión arterial, la perfusión placentaria y los desenlaces perinatales en las gestantes con preeclampsia (8). El objetivo último es manejar el trastorno hipertensivo complicado con una base individualizada, reconociendo en cada gestante con hipertensión, diferentes perfiles hemodinámicos y disfunciones (10). Stott D et al (12) reportó que el tratamiento guiado por monitorización hemodinámica redujo la tasa de hipertensión severa antenatal del 18% al 3.8% y permitió identificar aquellos embarazos con una mayor tasa de RCIU cuando presentaron un perfil de hipertensión con alta resistencia vascular sistémica. Es así como, la terapia antihipertensiva basada en el conocimiento del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica, es una estrategia efectiva para mejorar el control de la presión arterial en la gestante hipertensa; tal como se ha descrito en la literatura de pacientes no gestantes (11).

5.3. TAMIZAJE PARA PREECLAMPSIA

El tamizaje estándar actual para los trastornos hipertensivos del embarazo se basa principalmente en factores de riesgo clínicos, aunque algunos centros han integrado la medición del factor de crecimiento placentario en el primer trimestre, para identificar gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia (11). McLaughlin K, et al. evaluó el valor predictivo de un modelo aplicado en el segundo trimestre de embarazo, que incluyó niveles de proteínas angiogénicas, características clínicas maternas y características hemodinámicas, para identificar a aquellas gestantes que desarrollarían hipertensión, identificando cuatro variables (resistencia vascular periférica, PIGF, gasto cardíaco y endoglina) que diferenciaron subtipos de bajo, mediano y alto riesgo de hipertensión; y donde la resistencia vascular periférica materna fué el mejor factor predictor aislado para el desarrollo de hipertensión en el embarazo con un AUC de 0.95 (11). Hallazgos consistentes con el estudio de Verlohren et al (13), donde la resistencia vascular periférica indexada y el índice sFLT-1/PIGF fueron identificados como predictores independientes de desarrollo de preeclampsia. Se concluye que las gestantes con alto riesgo de desarrollar trastorno hipertensivo del embarazo, exhiben un fenotipo cardiovascular, placentario y clínico antes de la presentación de hipertensión (11).

5.4. PREECLAMPSIA Y BAJO PESO FETAL

La severidad clínica del trastorno hipertensivo, ya sea hipertensión gestacional o preeclampsia, es un reflejo de la función hemodinámica materna subyacente; en donde a menor gasto cardíaco y mayor resistencia vascular sistémica, hay una disfunción mayor que se relaciona con mayor compromiso en el peso fetal (14). La evaluación hemodinámica en la preeclampsia con fetos de bajo peso para la edad gestacional y con RCIU, muestra un perfil con una mayor resistencia vascular sistémica, menor gasto cardíaco, menor frecuencia cardíaca y mayor índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, comparado con el de preeclampsia con peso adecuado para la edad gestacional y con gestantes normotensas (14), (15). Así mismo, la embarazada con trastorno hipertensivo del embarazo muestra un aumento significativo en los índices de aumentación braquial y aórtico, reflejo proporcional del aumento en la resistencia vascular sistémica, siendo mayor en los embarazos complicados con preeclampsia y fetos pequeños para la edad gestacional y RCIU (16).

5.5. PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO TEMPRANO

La evaluación de marcadores de impedancia uterina y sistémica, mediante la medición del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y la resistencia vascular sistémica o total, así como de impedancia fetal mediante la medición del índice de pulsatilidad umbilical, tiene importantes implicaciones pronósticas, puesto que están elevados desde etapas tempranas de los embarazos que desarrollan trastornos hipertensivos (14)-(18). Es así como el incremento en la rigidez arterial precede el

desarrollo de hipertensión en las gestantes normotensas a quienes se les mide el índice de aumentación en el primer trimestre, aún sin tener factores de riesgo a priori para desarrollo de trastorno hipertensivo (18); el perfil hemodinámico de bajo gasto cardíaco y alta resistencia vascular sistémica, se ha observado aún en la etapa preconcepcional en aquellas gestantes que desarrollarán preeclampsia y RCIU (19); y hay una clara relación positiva entre los índices de pulsatilidad de la arteria uterina y umbilical con la resistencia vascular sistémica, así como negativa con el gasto cardíaco materno (i.e. a mayores índices de pulsatilidad de las arterias uterinas y umbilical, mayor resistencia vascular sistémica y menor gasto cardíaco maternos) (14)-(17); medidos tanto en el segundo trimestre (15), como en el tercer trimestre (17) del embarazo con trastorno hipertensivo y que se asocian con partos pretérmino, fetos pequeños y RCIU.

5.6. PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA AL TÉRMINO

La evaluación hemodinámica rutinaria hacia las 35 a 37 semanas de gestación, adicional a la aplicación de una escala predictora que incluye factores maternos y biomarcadores séricos (presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina, PIGF, sFLT-1, aspectos demográficos) (20), es útil para predecir el desarrollo de preeclampsia y de RCIU al término; de tal manera que aquellas que desarrollan preeclampsia tienen mayor índice de masa ventricular izquierda, índices de disfunción diastólica elevados, mayor resistencia vascular sistémica y presión arterial media, y menor frecuencia cardíaca (21); mejorando la capacidad discriminatoria de la puntuación de riesgo para desarrollo de preeclampsia al término (21).

5.7. PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN HIPERTENSIÓN GESTACIONAL E HIPERTENSIÓN CRÓNICA

El perfil cardiovascular tiene una mayor relación con el desarrollo clínico temprano de preeclampsia en las gestantes hipertensas, comparado con los tradicionales factores de riesgo. Gestantes con hipertensión gestacional e hipertensión crónica tienen significativamente menor índice cardíaco y mayor índice de resistencia vascular sistémica, comparadas con gestantes normotensas (22); y aquellas que desarrollan preeclampsia tienen significativamente mayores valores de resistencia vascular sistémica y menores valores de gasto cardíaco. Kalafat et al (22) reportó en una serie de gestantes hipertensas, que un bajo gasto cardíaco (menor a 4.35 L/min) y una alta resistencia vascular sistémica (mayor a 1.600 dinas/seg/cm⁵), se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollo temprano de preeclampsia. Definió además tres perfiles hemodinámicos (RVS normal/GC normal, RVS alta/GC normal, RVS alta/GC bajo), de los cuales las gestantes hipertensas con RVS alta/GC normal y con RVS alta/GC bajo, tuvieron mayor riesgo de desarrollo temprano de preeclampsia con HR 2.62 y HR 7.13 respectivamente. En este grupo de gestantes hipertensas, la valoración del perfil hemodinámico

aporta información para definir una mayor vigilancia antenatal, orientar el tratamiento antihipertensivo, y definir un manejo expectante de la preeclampsia.

5.8. PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA A FORMAS SEVERAS

En gestantes con preeclampsia leve, la evaluación hemodinámica predice la progresión hacia una forma severa; en donde el gasto cardiaco, la resistencia vascular sistémica y el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, son significativamente diferentes entre aquellas maternas con preeclampsia leve estable comparadas con aquellas que progresan a una forma severa, quienes se caracterizan por tener menor gasto cardiaco y mayores resistencia vascular sistémica e índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, independiente del tiempo del diagnóstico y de la asociación con fetos pequeños para la edad gestacional (23). Di pasquo et al (23) reportó en una serie de gestantes preeclámplicas que los z-score para gasto cardiaco, resistencia vascular sistémica e índice de pulsatilidad de arterias uterinas tuvieron similares sensibilidad y especificidad para predecir evolución hacia una forma severa de preeclampsia, pero son estos dos últimos los principales predictores independientes con OR de 17.2 y OR de 5.5 respectivamente; sin embargo la asociación de los z-score para resistencia vascular sistémica y para índice de pulsatilidad de arterias uterinas, mostraron una sensibilidad del 95% y una especificidad del 80% con una AUC de 0.90 para predecir dicha progresión. La evaluación cardiovascular materna podría ayudar a definir un subconjunto de pacientes preeclámplicas que tienen un mayor riesgo de complicaciones. En particular, la evaluación de la resistencia vascular sistémica, mediante dispositivos de monitorización no invasiva junto con la evaluación Doppler de las arterias uterinas, parece caracterizar aquellos casos con deterioro placentario más profundo y podría predecir la probabilidad de progresión hacia una condición severa en aquellos con preeclampsia leve inicial (15),(17).

5.9. MONITORÍA HEMODINÁMICA MATERNA

Durante la gestación normal, así como durante sus complicaciones hipertensivas, ocurren adaptaciones complejas y dinámicas en los parámetros hemodinámicos (6), (24)-(26); como cambios en el gasto cardiaco y sus determinantes (26),(27); en el compartimento venoso y el volumen circulante (26),(28); en la función y la morfología cardíaca (6),(25),(29),(30); en la función vascular y la resistencia vascular sistémica (26),(29)-(31); en las medidas de impedancia de la interfase uteroplacentaria (14)-(18); adaptaciones que describen diferentes fenotipos de disfunción cardiovascular (25); con efectos que, por interrelaciones directas e indirectas, se extienden hacia otros sistemas como el renal, y órganos como el cerebro y la placenta (25); adaptaciones que se prolongan en el período posparto (6); y que constituyen a la preeclampsia como un importante factor, que incrementa el riesgo a largo plazo, para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (6).

Actualmente están disponibles varios métodos de monitorización no invasiva que permiten una evaluación de dichas adaptaciones cardiovasculares maternas (32). Aunque la mayoría de dispositivos y métodos de monitorización hemodinámica han sido desarrollados en población no gestante (32), hay una creciente necesidad de hacerlo en la mujer embarazada tanto con propósitos de investigación como de aplicación clínica (33).

El Grupo de Trabajo Internacional en Hemodinamia Materna (32) ha recomendado continuar realizando estudios sobre las adaptaciones hemodinámicas en la preeclampsia, los efectos hemodinámicos de la terapia antihipertensiva, la valoración hemodinámica funcional durante el embarazo, y la validación de métodos no invasivos de medición del gasto cardíaco tanto en embarazos sanos como complicados.

Los métodos de monitorización hemodinámica en la gestante enfrentan varias situaciones particulares, que deben ser tenidas en cuenta en el momento de aplicarlos, tanto en aquellos que están validados como en los que estarán en fase de investigación y validación. Por ejemplo: la interpretación de las mediciones deben tener rangos de referencia específicos, teniendo en cuenta factores como la edad gestacional, la edad materna, el peso y la estatura (32),(33); la invasividad de los métodos está justificada solamente para estrictas indicaciones clínicas y limitados para su uso en la unidad de cuidado intensivo obstétrico (32); la favorabilidad hacia la elección de métodos no invasivos para las estimaciones del gasto cardíaco, teniendo en cuenta las particulares indicaciones, fortalezas y limitaciones de cada uno de ellos, tal como se aplica al paciente no gestante críticamente enfermo (35), (36); los diferentes factores institucionales, económicos y de costos, el grado de entrenamiento y experiencia en el uso de los diferentes sistemas y métodos de monitorización del personal que atiende a la paciente gestante (37); y al igual que en el paciente crítico no gestante, el objetivo de la evaluación del sistema cardiovascular en forma integral, no es solamente estimar un valor de gasto cardíaco, sino también evaluar la suficiencia de la perfusión de órganos (38), que para la gestante incluye a la placenta.

Cuando se quieren estudiar las adaptaciones hemodinámicas en el embarazo normal y complicado con hipertensión, para hacer diagnóstico, predecir su evolución o establecer el tratamiento antihipertensivo, los métodos de medición intermitentes pero con buena exactitud y precisión son apropiados (32),(34); cuando se indica la monitorización hemodinámica durante los cambios agudos, o para evaluar la respuesta a las intervenciones en el corto plazo, los métodos de medición continua no operador dependientes y con mayor capacidad de evaluar tendencias, son de mayor utilidad (32),(34).

El futuro desarrollo de la monitoría hemodinámica en la gestante, se dará en concordancia con el objetivo de la medicina de precisión de personalizar la evaluación y la terapia de acuerdo con las características y requerimientos

individuales (39); y deberá incursionar también en el uso e investigación de nuevas técnicas de evaluación no invasivas, con herramientas ergonómicas y fáciles de usar, sensores inalámbricos y portátiles, e integradas a algoritmos de evaluación y tratamiento inteligentes (39), (40). Finalmente, la monitorización hemodinámica proporciona información fisiológica y la forma como esta se obtiene y entrega, puede marcar una diferencia en la forma como se interpreta y se aplica (40).

5.10 CONCLUSIONES

Actualmente, la monitorización hemodinámica en el embarazo cuenta con sistemas validados de medición del gasto cardíaco invasivos y no invasivos, de evaluación de la función vascular materna y de la interfase uteroplacentaria. La preeclampsia es un desorden hipertensivo del embarazo con cambios cardiovasculares dinámicos y complejos que requieren la medición de los mismos; en donde la evaluación hemodinámica tiene evidencia de su utilidad en la clasificación, el pronóstico y como herramienta para administrar el tratamiento antihipertensivo, integrada a modelos de predicción y a protocolos de manejo clínico. Incluir la evaluación hemodinámica de la gestante con trastorno hipertensivo, de manera habitual en la práctica clínica, facilitará realizar un enfoque integral personalizado; aportará a un mayor conocimiento de su fisiopatología; y permitirá hacer parte del desarrollo y la transformación de los sistemas de monitoría hemodinámica.

5.11 ABREVIATURAS

sFLT-1: Soluble fms- like tyrosine kinase-1

PIGF: Placental growth factor

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

RVS: Resistencia vascular sistémica

GC: Gasto cardíaco

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24-43.
2. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289.
3. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Aug 27;22(9):66.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237-e260.
5. Stevens W, Shih T, Incerti D, Ton TGN, Lee HC, Peneva D, Macones GA, Sibai BM, Jena AB. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):237-248.e16.
6. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension*. 2019 Mar;73(3):522-531
7. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of Haemodynamics in Treating Pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Aug 23;19(9):76
8. McLaughlin K, Scholten RR, Kingdom JC, Floras JS, Parker JD. Should Maternal Hemodynamics Guide Antihypertensive Therapy in Preeclampsia? *Hypertension*. 2018 Apr;71(4):550-556
9. Ferrazzi E, Stampalija T, Monasta L, Di Martino D, Vonck S, Gyselaers W. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):124.e1-124.e11
10. Carlin A, Alfievic Z. Time to re-visit the role of haemodynamic monitoring in obstetrics? *BJOG*. 2006 Sep;113(9):989-91
11. McLaughlin K, Zhang J, Lye SJ, Parker JD, Kingdom JC. Phenotypes of Pregnant Women Who Subsequently Develop Hypertension in Pregnancy. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 14;7(14):e009595

12. Stott D, Papastefanou I, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Serial hemodynamic monitoring to guide treatment of maternal hypertension leads to reduction in severe hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jan;49(1):95-103.
13. Verlohren S, Perschel FH, Thilaganathan B, Dröge LA, Henrich W, Busjahn A, Khalil A. Angiogenic Markers and Cardiovascular Indices in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension.* 2017 Jun;69(6):1192-1197.
14. Perry H, Binder J, Gutierrez J, Thilaganathan B, Khalil A. Maternal haemodynamic function differs in pre-eclampsia when it is associated with a small-for-gestational-age newborn: a prospective cohort study. *BJOG.* 2020 Apr 20.
15. Tay J, Masini G, McEniery CM, Giussani DA, Shaw CJ, Wilkinson IB, Bennett PR, Lees CC. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jan;220(1):96.e1-96.e8.
16. Perry H, Gutierrez J, Binder J, Thilaganathan B, Khalil A. Maternal arterial stiffness in hypertensive pregnancies with and without small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jul;56(1):44-50.
17. Perry H, Lehmann H, Mantovani E, Thilaganathan B, Khalil A. Correlation between central and uterine hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jul;54(1):58-63.
18. Marozio L, Chiarle G, Filippini C, Challancin S, Tancredi A, Viora E, Benedetto C. Arterial stiffness in normal pregnancy at 11-13 weeks of gestation and risk of late-onset hypertensive disorders of pregnancy. *J Hypertens.* 2019 May;37(5):1018-1022.
19. Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, MacIntyre DA, McEniery CM, Wilkinson IB, Bennett PR, Lees CC. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Hypertension.* 2018 Aug;72(2):442-450.
20. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):501-506.
21. Garcia-Gonzalez C, Georgiopoulos G, Azim SA, Macaya F, Kametas N, Nihoyannopoulos P, Nicolaides KH, Charakida M. Maternal Cardiac Assessment at 35 to 37 Weeks Improves Prediction of Development of Preeclampsia. *Hypertension.* 2020 Aug;76(2):514-522.

22. Kalafat E, Perry H, Bowe S, Thilaganathan B, Khalil A. Prognostic Value of Maternal Cardiovascular Hemodynamics in Women with Gestational Hypertension and Chronic Hypertension in Pregnancy. *Hypertension*. 2020 Aug;76(2):506-513.
23. Di Pasquo E, Ghi T, Dall'Asta A, Angeli L, Fieni S, Pedrazzi G, Frusca T. Maternal cardiac parameters can help in differentiating the clinical profile of preeclampsia and in predicting progression from mild to severe forms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Dec;221(6): 633.e1-633.e9.
24. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):1003-8.
25. Gyselaers W, Thilaganathan B. Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome. *J Physiol*. 2019 Sep;597(18):4695-4714. Epub 2019 Aug 14.
26. Gyselaers W. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events. *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2245.
27. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stöhr EJ. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart*. 2016 Apr;102(7):518-26.
28. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Drongelen J, Spaanderman ME. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Feb;49(2):177-187.
29. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated gestational hypertension. *BJOG*. 2006 Sep;113(9):1044-52.
30. Vasapollo B, Novelli GP, Valensise H. Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):1020-6.
31. Marozio L, Chiarle G, Filippini C, Challancin S, Tancredi A, Viora E, Benedetto C. Arterial stiffness in normal pregnancy at 11-13 weeks of gestation and risk of late-onset hypertensive disorders of pregnancy. *J Hypertens*. 2019 May;37(5):1018-1022.
32. Bijl RC, Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Wilkinson I, Thilaganathan B, Stöhr EJ, Lees C, van der Marel CD, Cornette JMJ; International Working Group on Maternal Hemodynamics. Methods and considerations concerning cardiac output measurement in pregnant women: recommendations of the International

Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jul;54(1):35-50.

33. Vinayagam D, Thilaganathan B, Stirrup O, Mantovani E, Khalil A. Maternal hemodynamics in normal pregnancy: reference ranges and role of maternal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 May;51(5):665-671.

34. Michard F. Thinking outside the (cardiac output) box. *Crit Care Med*. 2012 Apr;40(4):1361-2.

35. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, Perel A, Pinsky MR, Reuter DA, Rhodes A, Squara P, Vincent JL, Scheeren TW. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1350-9. Epub 2016 May 7.

36. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Aug;24(4):309-315.

37. Saugel B, Wagner JY, Scheeren TW. Cardiac output monitoring: less invasiveness, less accuracy? *J Clin Monit Comput*. 2016 Dec;30(6):753-755. Epub 2016 Jun 17.

38. Kaufmann T, van der Horst ICC, Scheeren TWL. This is your toolkit in hemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Jun;26(3):303-312.

39. Michard F. Toward Precision Hemodynamic Management. *Crit Care Med*. 2017 Aug;45(8):1421-1423.

40. Michard F, Pinsky MR, Vincent JL. Intensive care medicine in 2050: NEWS for hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):440-442. Epub 2017 Jan 25.